



TITLE:

大量蒸留水灌流による表在性膀胱癌の術中播種阻止の検討

AUTHOR(S):

酒井, 康之; 藤井, 靖久; 兵地, 信彦; 増田, 均; 川上, 理;
小林, 剛; 影山, 幸雄; 木原, 和徳

CITATION:

酒井, 康之 ...[et al]. 大量蒸留水灌流による表在性膀胱癌の術中播種阻止の検討. 泌尿器科紀要 2006, 52(3): 173-175

ISSUE DATE:

2006-03

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/113814>

RIGHT:

大量蒸留水灌流による表在性膀胱癌の術中播種阻止の検討

酒井 康之, 藤井 靖久, 兵地 信彦, 増田 均

川上 理, 小林 剛, 影山 幸雄, 木原 和徳

東京医科歯科大学 泌尿器科学教室

A LARGE AMOUNT OF DISTILLED WATER INEFFECTIVE FOR
PREVENTION OF BLADDER CANCER CELL IMPLANTATION
AT THE TIME OF TRANSURETHRAL RESECTIONYasuyuki SAKAI, Yasuhisa FUJII, Nobuhiko HYOCHI, Hitoshi MASUDA,
Satoru KAWAKAMI, Tsuyoshi KOBAYASHI, Yukio KAGEYAMA and Kazunori KIHARA
The Department of Urology, Graduate School, Tokyo Medical and Dental University

A previous study indicated that distilled water could prevent bladder tumor cell implantation in an in vitro assay. We investigated whether a large amount of distilled water irrigation prevented recurrence of superficial bladder cancer in the clinical setting and then we estimated whether cancer cell implantation at the time of transurethral resection is a major mechanism of recurrence. Between May 2000 and January 2002, 22 patients with primary, superficial bladder carcinoma who underwent transurethral resection of bladder tumors (TURBT) were enrolled in this study. The patients underwent bladder washout with 1,000 ml distilled water immediately after TURBT, and then intravesical irrigation with 3,000 ml water for three hours. Control patients were randomly chosen from those who previously underwent TURBT in our hospital and had similar prognostic factors. The 1- and 2-year recurrence-free rates in the patients undergoing distilled water irrigation were both 45% and those in the control patients were 65% and 45%, respectively. There were no significant differences between the two groups. This result indicates that distilled water was ineffective in preventing recurrence of superficial bladder tumor.

(Hinyokika Kiyo 52 : 173-175, 2006)

Key words : Superficial bladder cancer, Distilled water, Implantation

緒 言

表在性膀胱癌は経尿道的膀胱腫瘍切除 (TURBT) 後の再発率が高く, しかも術後長期にわたって再発のリスクがある¹⁾。再発機序として術中播種, 取り残し, すでに存在していた細胞レベルの病変, 癌原物質の持続刺激, 切除面が癌原物質の刺激を受けやすい, という5つの可能性が指摘されており²⁾, 再発時期により機序が異なることが想定されている。すなわちTURBT後早期の再発は前3者が主な機序であり, 晩期の再発には後2者も関係していると考えられている。再発を防ぐために以前からマイトマイシンC, アドリアマイシンなどの抗癌剤がTURBT後に用いられ有効性が認められており, 最近ではTURBT直後単回の膀胱内注入療法が推奨されている^{3,4)}。その再発防止機序は主に術中播種阻止が考えられているが, 明らかなエビデンスには乏しい。残存腫瘍に対する直接的な抗腫瘍効果も機序として考えられている。これらの抗癌剤は高価であり, 膀胱刺激症状などの有害事象も10%程度に見られる。

Podeら⁵⁾は膀胱に似せた細胞外マトリックスを使用してin vitroの膀胱癌播種モデルを作製した。彼らは, 蒸留水がマイトマイシンCなどの抗癌剤と同程度に, マトリックスへの膀胱癌細胞生着を阻害すると報告した。したがってTURBT直後に十分量の蒸留水で膀胱内灌流を行えば, 術中に浮遊した膀胱癌細胞の生着すなわち術中播種が阻止され, 再発率が低下すると想定される。また, Solomonら⁶⁾は蒸留水の殺細胞効果は抗癌剤より乏しいと報告しており, 再発防止機序のうち残存腫瘍 (取り残し, 細胞レベルの病変) に対する作用は弱いと考えられ, 術中播種に起因する再発が主体を占めるのか類推しようと考えられる。さらに蒸留水灌流は, 安全かつ安価という優位性を有している。蒸留水灌流が術中播種を低下させるというin vivoの実験報告はないが, 臨床ではすでにMoskovitzら⁷⁾が蒸留水灌流の安全性と効果について報告している。われわれは表在性膀胱癌のTURBT直後の膀胱に対して長時間にわたり大量の蒸留水灌流を行い, 術中播種の阻止を検討した。

対象と方法

2000年5月から2002年1月まで当科にて TURBT を施行した初発の表在性 (grade 1~3, pTa or T1) 膀胱癌患者22例を対象とした。Carcinoma in situ (CIS) または腎盂尿管腫瘍を含んだ症例は対象外とした。膀胱灌流は4,000 ml の蒸留水で行った。経験を積んだ複数の術者による TURBT 直後、18 Fr の 3 way Foley カテーテルを膀胱内に留置し、手術室にて1,000 ml の蒸留水で膀胱洗浄を行い、引き続き病棟にて3,000 ml の蒸留水を用いて3時間かけて膀胱持続灌流を行った。術後再発は3カ月ごとの膀胱鏡検査にて確認し、非再発率を算出した。コントロール群として、当科で治療した過去の初発表在性膀胱癌患者のうち TURBT 後に抗癌剤または蒸留水を投与していない症例の中から抽出した。後ろ向きではあるが今回の対象患者と腫瘍側背景因子が完全に一致しているものを無作為に選び出した。両群間で膀胱癌非再発率を比較した。膀胱癌非再発率は Kaplan-Meier 法で算出し log-rank test で有意差検定した。

結 果

対象患者およびコントロール群 (腫瘍側背景因子が一致している過去の TURBT 症例) の詳細を Table 1 に示した。膀胱癌の1年非再発率は蒸留水灌流群が45%, コントロール群が65%, 2年非再発率は蒸留水群が45%, コントロール群が45%であり (Fig. 1), log-rank test で両者間に有意差を認めなかった。再発・進展の危険因子とされている grade 3 および多発症例を除外して検討しても同様の結果であった (Fig. 2)。蒸留水灌流による有害事象は認められなかった。

Table 1. Characteristics of the patients

	Distilled water	Control
No. of patients	22	44
Follow-up months (median)	2-35 (8)	1-35 (16)
Age (median)	29-82 (63)	38-84 (65)
Male/Female	20/2	38/6
Solitary/Multiple	14/8	22/12
G1/G2/G3	3/13/6	6/26/12
Ta/T1	15/7	23/21

考 察

大量蒸留水灌流の表在性膀胱癌再発予防に対する有効性は認められなかった。また、再発メカニズムとして、術中播種による頻度は低く、その他の要因による頻度が高いことが推定された。

Moskovitz ら⁷⁾は TURBT 術中および術直後15分間の蒸留水灌流で、1, 2年非再発率がそれぞれ68, 50%となり、それ以前になされた文献報告上の TURBT 後抗癌剤膀胱内注入療法と比較し、再発率は同程度であり蒸留水灌流は有効と報告した。しかし彼らの報告にはコントロール群がなく、われわれのコントロール群と比較しても再発率は低くはなかった。今回の結果からみても、TURBT 後の蒸留水灌流の再発予防に対する有効性は乏しいと考えられた。

蒸留水の直接的な殺細胞効果は抗癌剤に比べきわめて弱いと考えられ、Solomon らは膀胱癌症例の3分の2にみられる多剤耐性蛋白を持つ癌細胞は蒸留水によっても死なないと報告している^{6,8)}。しかしながら蒸留水による膀胱灌流は、Pode ら⁵⁾の報告にもあるように、TUR により遊離した癌細胞の膀胱粘膜への

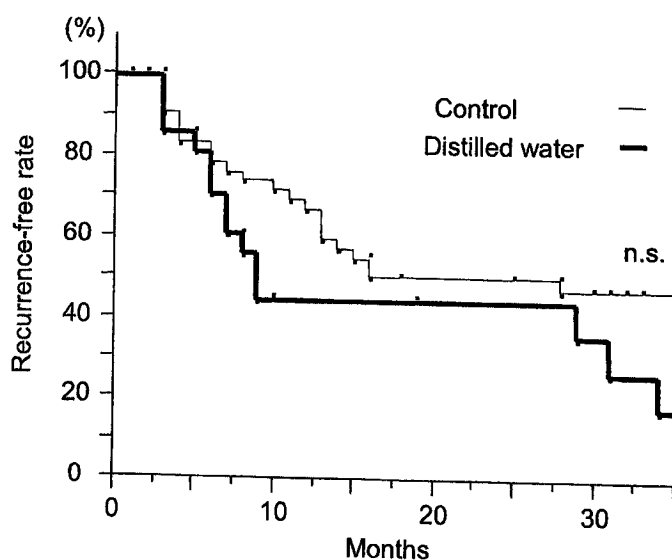


Fig. 1. Recurrence-free curves for control and distilled water groups. n.s.: not significant.

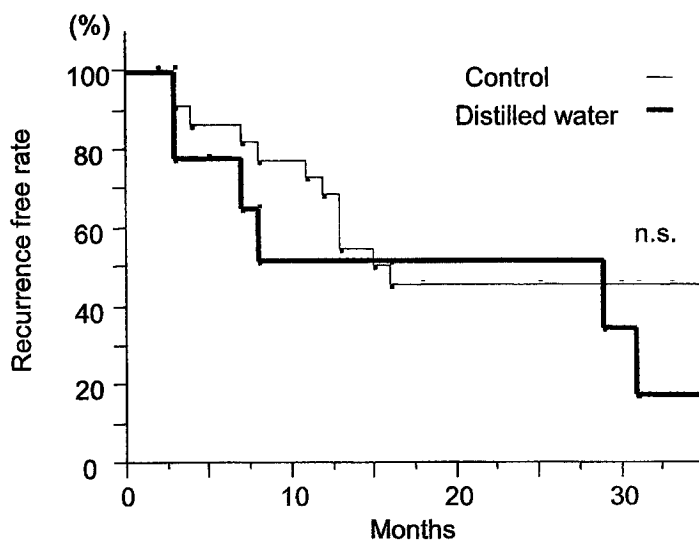


Fig. 2. Recurrence-free curves for control and distilled water groups without grade 3 or multiple tumors. n.s.: not significant.

生着阻止には有効であろうと推定され, さらに大量に用いることにより阻止効果の増強が推測される. 大量蒸留水灌流例と非灌流例の非再発率に差がなかったという今回の結果は, 表在性膀胱癌の早期再発はTURBTにおける遊離癌細胞の術中播種によるものが主体ではなく, その他の要因による再発が主体であることを強く示唆している. したがって, 膀胱癌の再発予防として有効性が認められている通常の抗癌剤膀胱内注入療法は, 残存腫瘍に対する直接的な抗腫瘍効果の方が, 播種防止以上に寄与していることが推測された.

結 語

- 1) 初発表在性膀胱癌患者に対し TURBT 直後長時間, 大量の蒸留水膀胱内灌流を行った.
- 2) 過去症例中から腫瘍側背景因子が一致しているものを無作為に選び, 術後非再発率を比較したが差はなく, 再発予防に蒸留水灌流の有効性は認められなかった.
- 3) 再発メカニズムとして, 術中播種の頻度は低く, その他の要因 (残存腫瘍) の頻度が高いことが想定された.

文 献

- 1) Fujii Y, Fukui I, Kihara K, et al.: Late recurrence and progression after a long tumor-free period in

primary Ta and T1 bladder cancer. *Eur Urol* **36**: 309-313, 1999

- 2) Hinman F Jr: The recurrence of bladder tumors. *J Urol* **83**: 294-300, 1960
- 3) Sylvester RJ, Oosterlinck W and Meijden APM: A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with single Ta T1 bladder cancer: a meta-analysis of published results of randomized clinical trials. *J Urol* **171**: 2186-2190, 2004
- 4) Oosterlinck W, Lobel B, Jakse G, et al.: Guidelines on bladder cancer. *Eur Urol* **41**: 105-112, 2002
- 5) Pode D, Horowitz AT, Vlodavsky I, et al.: Prevention of human bladder tumor cell implantation in an in vitro assay. *J Urol* **137**: 777-781, 1987
- 6) Solomon LZ, Birch BR and Cooper AJ: Water as tumoricidal agent in bladder carcinoma. *Eur Urol* **34**: 500-504, 1998
- 7) Moskovitz B and Levin DR: Intravesical irrigation with distilled water during and immediately after transurethral resection and later for superficial bladder cancer. *Eur Urol* **13**: 7-9, 1987
- 8) Nakagawa N, Emoto A, Nasu N, et al.: Clinical significance of multi-drug resistance associated protein and P-glycoprotein in patients with bladder cancer. *J Urol* **157**: 1260-1265, 1997

(Received on July 4, 2005)

(Accepted on September 2, 2005)